

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905

THÈSE

N° —

7

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 7 Décembre 1905, à 1 heure

PAR

Michel LE SERREC DE KERVILY

Préparateur adjoint au Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine,
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

La Leucémie Myélogène Néoplasique

(Étude Anato-mo-Pathologique)

Président : M. HUTINEL, professeur

Juges { *MM. POIRIER, professeur*
LAUNOIS, agrégé
GOUGET, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, rue Racine, 15

1905

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	P. POIRIER
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
	BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIASDUVAL
Opérations et appareils.....	RECLUS.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	GILBERT.
Hygiène.....	CHANTEMESSE
Médecine légale.....	BROUARDEL
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale.....	HAYEM
	DIEULAFOY.
	DEBOVE
	LANDOUZY.
	GRANCHER.
Maladies des enfants.....	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux.....	LE DENTU.
Clinique chirurgicale.....	TILLAUD.
	TERRIER.
	BERGER.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchements.....	BUDIN.
	PINARD.
Clinique gynécologique.....	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	DESGREZ	LAUNOIS	POTOCKI
BALTHAZARD	DUPRE	LEGREY	PROUST
BRANCA	DUVAL	LEGUEU	RENON
BEZANÇON	FAURE	LEPAGE	RICHAUD
BRINDEAU	GOSSET	MACAIGNE	RIEFFEL (chef
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MAILLARD	des travaux anat.
CARNOT	GUIART	MARION	TEISSIER
CLAUDE	JEANSELME	MAUCLAIRE	THIROLOIX
CUNEO	LABBE	MERY	VAQUEZ
DEMLIN	LANGLOIS	MORESTIN	WALLICH

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

La Leucémie Myélogène Néoplasique

(ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE)

AVANT-PROPOS

Dans le sang des sujets atteints de leucémie myélogène, se trouvent des éléments myéloïdes, c'est-à-dire analogues à ceux qui normalement font partie du tissu de la moelle osseuse active. Ces éléments peuvent se trouver en dehors des vaisseaux sanguins dans différents organes (rate, foie, poumons, ganglions, intestin, trompe utérine, etc.), et ils produisent des néoformations analogues à des tumeurs néoplasiques. On ne trouve pas ces néoplasmes nombreux dans tous les cas, mais il nous semble que la leucémie myélogène que nous appelons néoplasique, et dont nous allons étudier les lésions chez l'adulte, est la forme la plus complète anatomiquement de la leucémie myélogène chronique, le malade n'ayant succombé qu'après que les lésions se sont généralisées.

Pendant notre année d'externat dans le service de M. le professeur Letulle à l'hôpital Boucicaut, nous avons eu l'occasion d'observer une malade atteinte de cette forme de leucémie. A l'autopsie nous avons recueilli un grand nombre de pièces des différents organes et nous en avons pratiqué l'examen histologique au laboratoire des travaux d'histologie de la Faculté de médecine. M. Letulle nous a conseillé d'étudier la leucémie myélogène dans notre thèse et a bien voulu nous remettre les observations cliniques concernant la malade ainsi que les examens macroscopiques et microscopiques qu'il a faits des organes *post mortem* dans le laboratoire central de l'hôpital Boucicaut.

Nous ne saurions exprimer trop vivement notre gratitude à notre maître, M. le professeur Letulle, pour tout ce que nous lui devons dans ce travail et pour l'année que nous avons passée dans son service, et qui nous fut une des plus profitables de notre externat. Nous remercions également M. Halbron, interne du service, pour les utiles renseignements qu'il nous a fournis.

Arrivé à ce qu'il est convenu d'appeler le terme des études, car on appelle ainsi la fin des examens, l'usage nous autorise et la reconnaissance nous fait un devoir cher d'adresser nos remerciements à nos maîtres dans les hôpitaux, à M. le professeur Broca, chirurgien des hôpitaux, dont nous avons fréquenté le service comme bénévole et auquel nous avons des raisons particulières d'exprimer notre gratitude ; à

M. le professeur Schwartz, chirurgien des hôpitaux, dans le service de qui nous avons été stagiaire, et à nos maîtres d'externat dans les hôpitaux : M. Kirmisson, professeur de clinique chirurgicale infantile, M. le professeur Renon, médecin des hôpitaux ; M. le professeur Lepage, accoucheur des hôpitaux, M. le Dr Chaput, chirurgien des hôpitaux, M. le Dr Potherat, chirurgien des hôpitaux et M. Gaucher, professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques à l'hôpital Saint-Louis.

Nous exprimons tout particulièrement notre profonde reconnaissance à M. le professeur Retterer, chef des travaux pratiques d'histologie à la Faculté de médecine, qui lorsque, nous étions encore écolier, nous a enseigné les premières notions de la science et qui plus tard, lorsque nous étions étudiant, a continué pour nous cet enseignement dans des conversations si intéressantes et qui a bien voulu nous attacher au laboratoire d'histologie.

Que M. le professeur Bar qui nous a attaché à son laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Saint-Antoine veuille bien recevoir ici nos remerciements.

M. Hutinel, professeur de pathologie interne, membre de l'Académie de médecine, a consacré son temps et sa science dans une circonstance difficile de notre vie et nous donne encore aujourd'hui un témoignage de sa bienveillance en acceptant la présidence de cette thèse. Nous le prions de recevoir ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

HISTORIQUE

On trouve des observations de maladies où sont mentionnées des lésions rappelant celles de la leucémie dans des auteurs anciens, chez Galien, Hippocrate, Bichat, Morgagni, etc. Mais le peu de précision est tel que cela ne semble offrir aucun intérêt, même historique.

Virchow, en (1) 1845, caractérisa une maladie par une augmentation considérable et permanente de la quantité des leucocytes dans le sang en rapport avec l'hypertrophie de la rate. Il appela cette maladie *Weisses Blut* puis *Leukæmie* que l'on traduisit *leucémie* (Luzet).

Bennett qui avait, quelques semaines avant Virchow, observé deux cas de maladie analogue qu'il attribua à une pyémie (2), proposa après la découverte de Virchow le nom de leucocythémie comme étant plus exact. Mais, comme la présence de leucocytes dans le sang est loin de suffir pour caractériser la maladie qui nous occupe, nous adopterons

1. Virchow. *Froriep's Notizen*, n° 780.

2. Bennett. *Edinburg med. a. surg. Journ.*, oct. 1845.

le nom de *leucémie* qui offre, sur celui d'hyperleucocythémie que propose Delayannis (1), l'avantage de sa brièveté.

En 1847 Virchow a distingué deux variétés de leucémies : splénique et ganglionnaire. On peut considérer, sans chercher une trop grande précision, que la première de ces formes est celle qu'on appelle aujourd'hui la leucémie myélogène.

Mais on put montrer bientôt que les lésions décrites comme caractéristiques par Virchow se retrouvaient parfois dans l'une ou l'autre de ces variétés et qu'elles pouvaient s'étendre à un grand nombre d'autres organes que la rate et les ganglions lymphatiques. Et le plus grand nombre des médecins français rejettent en 1856 (*Soc. méd. Hôp.*) la leucémie en tant que maladie primitive et la regardent comme une cachexie secondaire survenant dans des conditions diverses de déchéance vitale. Pour Isambert, Jaccoud (1872), Labadie-Lagrave, elle n'était qu'un symptôme qui pouvait n'être que temporaire ou devenir permanent et progressif sous l'influence d'une diathèse spéciale. On fit autant de variétés de leucémie qu'il y avait d'organes atteints (splénique, myélogène, ganglionnaire, intestinale, amygdalienne, etc.).

Neumann qui avait montré la fonction hémato-poïétique de la moelle osseuse, découvrit l'existence

1. Delayannis. *In Traité de Med. de Bernheim et Laurent*, t. IV.

de la leucémie myélogène en 1869 et Litten (*Krankh. des Milz*, p. 133) revendique l'honneur d'avoir diagnostiqué et décrit les premiers cas purs de cette maladie.

Mosler puis Müller constatèrent que les cellules médullaires passaient dans le sang.

Les progrès apportés par la coloration montraient depuis longtemps déjà à quel point était exagéré l'enthousiasme de Virchow pour sa besogne faite, lorsqu'il disait que parmi les affections du sang il n'en existait pas une qui soit mieux connue que la leucémie dans les détails de ses symptômes (*Cité par Variot. Th. doct.*, 1882).

La méthode d'analyse chromatique qu'Ehrlich a basée sur l'invariabilité des affinités tinctoriales des granulations protoplasmiques, et leur basophilie, acidophilie et neutrophilie, a apporté une plus grande précision encore dans l'hématologie. L'importance séméiologique des leucocytes devenue évidente orienta les recherches vers les formules leucocytaires.

Ehrlich a vu également que chez les sujets myélo-leucémiques on trouve dans différents organes des tumeurs qu'à l'examen histologique on reconnaît être constituées de tissu analogue à celui qui caractérise la moelle osseuse en activité.

Les formules hématologiques des leucémies splénique, hépatique, intestinale, etc., n'ayant rien qui leur soit particulier, Ehrlich divise, et nous adopterons cette division, les leucémies en deux variétés seulement (*Die Anæmie*, p. 116) : la leucémie lym-

phatique (caractérisée par les leucocytes lymphogènes et la production de tissu lymphoïde), et la leucémie myélogène (caractérisée par les leucocytes myélogènes et la production de tissu myéloïde).

OBSERVATION

Voici d'abord l'observation clinique de la malade. Nous croyons devoir la publier, quoiqu'elle l'ait déjà été par MM. Letulle et Halbron (1). Nous publions aussi plus loin, dans le cours de notre travail, l'examen presque complet des pièces macroscopiques et des préparations histologiques dont le résumé a été fait dans la même communication.

Gabrielle P..., 25 ans, était entrée une première fois à l'hôpital Boucicaut le 25 janvier 1904 pour troubles digestifs. Rien à noter dans ses antécédents héréditaires. Elle n'a jamais été malade auparavant, sauf quelques petites maladies dans son enfance. Depuis deux mois elle était malade ; elle raconte qu'elle a d'abord eu une bronchite, et à la suite elle a commencé à souffrir du ventre et à présenter des troubles digestifs. Elle vomit après ses repas et aurait eu une hématomèse. Elle s'aperçoit alors qu'elle a une masse volumineuse dans le côté gauche et entre dans le service.

On note à ce moment son facies pâle, fatigué, et son amaigrissement. Elle n'est cependant pas cachectique. On trouve au cou des cicatrices d'adénopathies. A cette époque elle

1. *Leucémie myélogène avec myélomes multiples de l'intestin grêle*. Soc. méd. hôp., 29 juin 1905.

n'avait plus de vomissements ; il existait un certain degré de constipation. Ce qui attire surtout l'attention, c'est une volumineuse tumeur qui occupe l'hypochondre et le flanc gauches et descend presque jusqu'au pubis. On reconnaît qu'il s'agit de la rate. Elle est peu mobile, lisse, on ne sent pas d'incisure. Un examen de sang permet de faire le diagnostic de leucémie myélogène. La malade ne resta que peu de jours à l'hôpital.

Elle rentre le 1^{er} juillet 1904 avec un état extrêmement grave. Elle est extrêmement faible, cachectique. Le ventre est distendu, et à la palpation on a très nettement la sensation de flot. La dyspnée est intense et l'interne de garde fait d'urgence une paracentèse de l'abdomen. On retire environ 10 litres d'un liquide vert pâle légèrement lactescent. La malade nous apprend qu'on avait déjà dû la ponctionner une fois au mois d'avril. Le lendemain matin le liquide péritonéal s'est déjà partiellement reformé. On peut cependant palper la rate et surtout on sent dans l'abdomen des masses épaisses, dures et irrégulières donnant la sensation des *gâteaux* de la péritonite tuberculeuse. La malade meurt dans la journée.

L'examen du sang et du liquide d'ascite avaient été faits. Nous allons les étudier successivement, ainsi que les lésions des organes trouvées à l'autopsie qui fut faite le lendemain.

SANG

Le sang présente toujours dans la leucémie des lésions importantes, C'est ce qui permettait autrefois de faire une division tranchée entre la leucémie et l'adénie (Trousseau, *Clin. Méd.*). Mais le sang peut-il être seul lésé, ne serait-ce qu'à une certaine période, celle de début?

Kelsch a décrit un cas où les lésions du sang semblaient seules exister tout d'abord, les tuméfactions des organes ne devinrent manifestes que tardivement (*Arch. physiol.*, 1875). Leur examen histologique seul aurait pu montrer si le processus pathologique ne les avait pas atteints en même temps ou même avant que le sang.

D'autre part on trouve dans le sang des érythroblastes et des leucocytes présentant des figures de caryokinèse. Autrefois on pensait que des leucocytes se multipliaient par division dans la lymphe et dans le sang à l'état normal (Ranvier, *Traité techn. d'histol.*, 1889, p. 178).

On a même donné des chiffres : 2/100 des leucocytes seraient en voie de caryokinèse dans le sang normal (Spronck). Ce n'est plus admis aujourd'hui.

Mais on trouve des leucocytes en mitose dans le sang myélo-leucémique (Flemming, Müller, Wertheim, Rieder, Troje). Et les appellations de *maladie du sang* et de *leucémie hématogène*, que plusieurs pathologistes ont données à la leucémie ou à certaines de ses formes, seraient peut-être justifiées si la multiplication des leucocytes, comme l'avait soutenu Loewit, se faisait dans le sang myélo-leucémique circulant.

Mais remarquons avec Ehrlich et Lazarus (*Die Anæmie*, p. 124) que ces mitoses sont excessivement rares : Müller, par exemple, dit qu'il devait examiner beaucoup de milliers de leucocytes pour trouver une mitose ; et nous pourrions considérer ces leucocytes en mitose comme des éléments simplement sortis trop tôt des organes hématopoïétiques.

Rien ne permet d'attribuer un rôle actif étendu et une pathologie propre au sang qui histogénétiquement est un liquide contenant des éléments formés tous deux en dehors de lui et qui, physiologiquement est d'une part le vecteur des substances qu'assimilent les tissus, et d'autre part, comme l'urine, le vecteur des substances que désassimilent les tissus.

Et la leucémie myélogène en somme se présente comme une maladie de certains organes et en particulier de leur tissu conjonctif et non pas comme une maladie des organes (hématopoïétiques) et *du sang*, ainsi que l'appellent beaucoup d'auteurs qui,

cependant, ne considèrent pas la néphrite ou le diabète comme une maladie de l'urine.

Et cependant l'étude du sang leucémique est indispensable, ne serait-ce que par sa grande importance clinique : il fournit à nos méthodes d'investigation des données utiles pour le diagnostic pendant la vie du malade et pour le pronostic. Il est souvent l'indice des lésions de différents organes.

Je n'ai pu pratiquer l'examen du sang de G. P. que sur celui que j'ai recueilli dans les vaisseaux incisés pendant l'autopsie. Le sang y était resté fluide. J'ai pu examiner ainsi les différents éléments, leucocytes et hématies, qui ne semblaient pas altérés, et les mégacaryocytes dont je parlerai plus loin. La numération des leucocytes et des hématies dans le sang obtenu par piqure du doigt a été pratiquée par M. Halbron quelques heures avant la mort de la malade.

D'abord quelques mots ou plutôt quelques chiffres concernant le sang normal, l'étude du sang pathologique n'ayant de signification que par comparaison avec ceux-ci (1).

1. Pour la rédaction de plusieurs paragraphes de ce chapitre j'ai puisé, outre les travaux cités plus loin, dans : Besançon et Labbé. *Traité d'hématologie*, 1904. Ehrlich et Lazarus, *Die Anæmie*. I Abth. 1898 in *Spec. Path. u. Therap. von Nothnagel*.

Hématies.

Hématies anucléées. — On compte généralement chez l'homme normal adulte en moyenne 5 millions d'hématies et 4.500.000 chez la femme par millimètre cube de sang recueilli par piqûre des capillaires de la pulpe du doigt. Ce sont les chiffres qui correspondent à la moyenne donnée par Welcker. Hayem indique la moyenne de 5.500.000 pour l'homme et Malassez 4.310.000.

Dès ses premiers travaux sur la leucémie, Virchow (1) avait constaté qu'il y avait diminution du nombre de globules rouges. Pour qu'il y ait leucocythémie, disait-il, il ne suffit pas qu'il y ait augmentation des leucocytes, il faut qu'il y ait simultanément diminution des hématies, qu'il y ait substitution des premiers aux seconds, substitution assez considérable pour que souvent le sang prenne une coloration particulière, une teinte plus ou moins blanche, qu'il soit affecté d'un véritable albinisme (2).

En effet, d'après Virchow (3) la rate est chargée de détruire les hématies, et plus elle est hypertro-

1. Virchow. *Gesamm. Abhand. z. wissensch. Medizin*, 1855.

2. Cf. Trousseau. *Clinique Médic. de l'Hôtel-Dieu*, 9^e édit., t. III, p. 594.

3. Virchow. *Pathologie cellulaire*, 4^e édit., trad. par Strauss, 1874.

phée, plus son activité est grande et moins considérable sera le nombre des hématies. Nous n'insisterons pas sur cette théorie qui n'est plus admise.

Dans la leucémie myélogène le degré de cette diminution du nombre des hématies ne varie pas seulement avec l'époque de la maladie et l'existence d'hémorragies répétées, mais encore suivant les sujets.

En général, le nombre des hématies s'abaisse d'abord aux environs de 4.000.000 ; lorsque la cachexie s'établit, on le voit tomber au-dessous de 2.000.000, parfois même jusqu'au-dessous de 500.000 (Frenkel).

L'examen du sang pratiqué chez G. P..., quand la malade était déjà dans un état de cachexie extrême, donna 2.150.400 hématies.

Souvent l'hypoglobulie n'apparaît qu'à une époque tardive et l'on peut même voir des leucémies myélogènes évoluer déjà depuis plusieurs mois sans présenter d'hypoglobulie.

Cabot (*cité par* Bezançon et Labbé) a vu plusieurs cas où le nombre des hématies était normal, c'est-à-dire de 4.800.000 à 5.000.000.

Les altérations morphologiques des hématies (poïkilocytose) que l'on constate dans la leucémie myélogène sont analogues à celles que l'on trouve dans d'autres états anémiques. Elles sont le plus souvent moins prononcées que dans les anémies graves dites essentielles. Chez G. P..., certaines hématies

étaient naines, de 4 à 5 μ , d'autres atteignaient 9 μ .

Hématies nucléées. — Il est généralement admis que la présence des hématies nucléées dans le sang myélo-leucémique est constante, et ils sont souvent très nombreux ; leur quantité est variable dans les différents cas. Jousset (1), à la période d'état de la leucémie myélogène, a compté 1.000 à 2.000 normoblastes par millimètre cube. Parfois les hématies nucléées sont assez rares, ainsi que l'a montré l'examen du sang de G. P. Sur les coupes de ses différents organes ils étaient présents dans les vaisseaux mais en petit nombre. Le noyau de quelques-uns d'entre eux présentait des figures de caryokinèse, ce que l'on constate assez fréquemment. Le plus souvent on trouve le type normoblaste, puis mégalo-blaste, et des transitions entre ces deux formes. Les microblastes semblent être plus rares.

La présence des érythroblastes dans la leucémie myélogène est un caractère important par suite de sa constance.

Cependant il y a un grand nombre d'états pathologiques où on les voit apparaître, mais en moins grand nombre. Citons la leucémie lymphatique, les anémies des troisième et quatrième degrés, l'anémie post-hémorragique pernicieuse, cancéreuse (Strauss et Rohnstein), la variole (Pick, Hayem, Weil), la

1. « Recherches sur sept cas de leucémie myélogène ». *Soc. Méd. Hôp.*, 1905, p. 499. Les autres citations que nous faisons de cet auteur se rapportent à ce travail.

pneumonie, les septicémies, les accès palustres, le rhumatisme articulaire aigu (Türk). Ils peuvent apparaître transitoirement et en petit nombre à la suite des hémorragies et au cours d'états infectieux.

Chez l'enfant ils apparaissent encore plus souvent : dans la gastro-entérite, la broncho-pneumonie, la tuberculose, le rachitisme, l'anémie infantile pseudo-leucémique où ils sont très nombreux et présentent souvent des figures de caryokinèse.

Je les ai trouvés en assez grand nombre dans les vaisseaux sanguins des villosités sur les coupes d'un placenta de femme éclamptique à terme.

Ehrlich et Lazarus (p. 125) pensent que la présence des érythroblastes dans le sang myélo-leucémique a une valeur spécifique car souvent leur quantité est plus grande que celle que l'on constate dans une anémie banale d'égale intensité.

Nous savons depuis les travaux de Neumann, Bizzozéro, Malassez, que la présence des hématies nucléées dans le sang indique une perturbation profonde de l'hématopoïèse et en particulier une hyperactivité de la moelle osseuse. Normalement, les hématies nucléées restent confinées dans la moelle rouge ; celle-ci, atteinte par un état pathologique grave, laisserait pénétrer dans le courant circulatoire ces éléments non encore arrivés à maturité. Cela s'applique autant aux érythroblastes qu'aux myélocytes.

Leucocytes.

Nombre des leucocytes. — Normalement, on compte dans les capillaires de la pulpe du doigt en moyenne 6.000 à 7.000 leucocytes par millimètre cube de sang. Hayem indique 6.000, Malassez 7.500, Lorsque ce nombre varie de 4.000 à 10.000 (Jolly), on admet qu'il ne dépasse pas les limites des variations physiologiques.

Dans la leucémie myélogène, le nombre des leucocytes est considérablement augmenté, et cette augmentation est considérée comme significative. On admet, d'après Hayem, qu'il s'agit de leucémie et non plus de leucocytose lorsque le nombre des leucocytes dépasse 70.000 par millimètre cube, car Hayem a trouvé ce nombre maximum dans un seul cas autre que la leucémie (cancer du corps thyroïde). Le nombre des leucocytes dans la myélo-leucémie est généralement compris entre 100. 000 et 800. 000. Chez G. P. le nombre était de 482.000, c'est-à-dire dans la moyenne classique.

Rapports numériques. — Des nombres qui ont été indiqués précédemment il résulte que le rapport du nombre des hématies à celui des leucocytes est, à l'état normal, de 1 à 600 ou de 1 à 700 (Malassez).

Dans la leucémie, par suite de l'augmentation du nombre des leucocytes et de la diminution du nombre des hématies, ce rapport est considérablement augmenté.

Le rapport du nombre des globules blancs à celui des globules rouges était auparavant considéré comme très important pour le diagnostic de la leucémie. Un procédé facile donnant des résultats approximatifs a été indiqué par Donné (1) pour séparer les globules blancs. Il consistait à défibriner le sang et à le laisser déposer dans un petit tube à essai. Les globules rouges gagnent le fond, le sérum surnage et les globules blancs s'amassent dans la partie moyenne. Ce procédé a été employé par Vidal (2) pendant la vie d'un malade leucémique.

Virchow avait donné comme caractérisant la leucémie et la distinguant de la leucocytose un rapport d'au moins 1 à 15. On a longtemps admis la persistance d'un rapport minimum de 1 à 20 (Trousseau, etc.); Jousset, à la période d'état de la leucémie myélogène chez sept malades, a trouvé des rapports variant entre 1 à 3 et 1 à 25. Entre ce dernier rapport et celui de 1 à 1 constaté par Vidal on a noté tous les intermédiaires. Chez G. P... ce rapport était de 1 à 4,4.

Mais depuis les travaux d'Ehrlich on accorde une moins grande importance au rapport et une plus grande à l'examen des variétés de leucocytes pour le diagnostic de la myélo-leucémie. On a vu en effet des cas où le rapport était dix fois plus petit que le rapport limite admis par Virchow.

1. Donné. *Cours de microscopie*. Paris, 1844.

2. Vidal. *Bull. Soc. anat.* 1857.

Variété des leucocytes. — Dans le sang normal on trouve les variétés suivantes de leucocytes : les polynucléaires (ou neutrophiles à noyau polymorphe), les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires à type de mastzelle, les lymphocytes, les grands mononucléaires, les mononucléaires de transition et de très rares plasmazellen.

Dans le sang *myélo-leucémique* on voit apparaître, outre les variétés de leucocytes qui existent dans le sang normal, d'autres variétés qui à l'état normal ne sortent pas de la moelle osseuse. Ceci est caractéristique et très important. La constatation de ce fait a pu en effet permettre de poser le diagnostic de leucémie myélogène dans des cas très rares où le nombre total des leucocytes n'était pas augmenté comme dans le cas de Noorden (1) où le rapport des leucocytes aux hématies était de 1 à 200.

On voit apparaître des mononucléaires à granulations, ou *myélocytes*, dont on compte trois variétés selon que leurs granulations sont neutrophiles, éosinophiles ou basophiles. La grandeur des myélocytes est très variable et l'on trouve les intermédiaires entre les formes géantes qui ont un diamètre atteignant plus de 25 μ et les formes naines de 6 μ .

De plus, apparaissent des formes atypiques de différents leucocytes, surtout des formes naines, et des leucocytes avec des figures de mitose.

1. Ehrlich et Lazarus. *Die Anæmie*, p. 118.

Mégacaryocytes. — Les cellules à forme de myéloplaxes (mégacaryocytes), qui se trouvent normalement dans la moelle osseuse en activité et surtout abondants chez les sujets atteints de leucémie myélogène, ont été trouvées *post mortem* dans le sang du cœur et dans les capillaires hépatiques par Cornil (1) chez une femme morte de leucémie myélogène. Ils ont été retrouvés récemment par Douardi (2) sur les préparations de sang dans un cas grave de leucémie myélogène.

J'ai constaté également leur présence sur des préparations de sang que j'ai recueilli *post-mortem* et j'en ai pratiqué la numération :

Sur l'une des préparations faite avec le sang recueilli dans les gros vaisseaux incisés auprès du hile du foie, j'ai pu étaler le sang en nappe mince et assez régulière sur toute l'étendue de la lame et après coloration je l'ai recouverte avec une grande lamelle ayant 50 millimètres de long sur 22 millimètres de large. Je n'insisterai pas sur les lymphocytes, les différentes variétés de myélocytes, etc., qui étaient nettement visibles, je dirai seulement que les globules rouges qui sont en général les éléments les plus altérables sur les préparations de sang sec avaient dans la plupart des points de la préparation gardé leur forme arrondie de disques biconcaves.

1. Cornil et Ranvier. *Histologie path.*, 1901, t. I, p. 749.

2. Douardi. Acad. médico-chir. de Naples, 10 janvier 1904. *In Presse Méd.*, 6 avril 1904.

J'ai examiné toute la préparation au moyen d'une platine à chariot. Il y avait 4 mégacaryocytes (3 arrondis à gros noyau racémeux et 1 allongé à noyaux multiples), recouverts par la lamelle, c'est-à-dire sur une surface de 1100 millimètres carrés. Sachant que l'image projetée par l'hématimètre Hayem représente un carré de $1/5$ de millimètre, j'ai placé ma préparation à une distance égale à celle où se trouve la surface de la lame de l'hématimètre et j'ai compté qu'il y avait sur ma préparation en moyenne 250 leucocytes par carré, soit 1 million 375.000 leucocytes sur toute la préparation. Donc on obtient la proportion de 4 mégacaryocytes pour 1.375.000 leucocytes ou 0,00028 mégacaryocytes pour 100 leucocytes.

Chez notre sujet nous les retrouverons encore dans les capillaires du foie et du poumon. Ils y sont nombreux, à tel point que sur chacune des coupes de ces organes j'ai pu en constater plusieurs exemplaires, tandis que je n'ai pas pu en trouver un seul dans les capillaires d'autres organes (glande sous-maxillaire, surrénale, rein, intestin, rate).

Dans les vaisseaux d'un plus grand calibre ils sont rares. J'ai examiné pour les découvrir, plus de 200 coupes contenant des vaisseaux assez gros (dans rein, foie, poumon, glande sous-maxillaire, etc.), et je n'ai trouvé qu'un seul mégacaryocyte (dans une veine du poumon).

Dans la leucémie myélogène les mégacaryocytes

ne se rencontrent que très rarement dans le sang, puisqu'il ne semble exister que deux cas observés avant celui que nous venons de présenter. Je n'ai pas trouvé d'observations où la présence de mégacaryocytes ait été signalée dans le sang chez d'autres sujets que chez les myélo-leucémiques. Et l'on pourrait dire que jusqu'à présent les mégacaryocytes sont les seules cellules du sang particulières à la leucémie myélogène.

Et cependant, l'hétérotopie des mégacaryocytes n'est pas spéciale à la myéo-leucémie. En effet, ils ont été vus chez des cobayes sous forme de néoformation dans la rate qui avait subi une transformation myéloïde sous l'influence d'infection expérimentale, par exemple à la suite d'infection par le bacille de la peste (Van der Stricht, 1895) ou après une injection sous-cutanée de bacilles de Koch (Dominici, *Soc. de Biol.* 20 octobre 1900).

Pourcentage des leucocytes. — Les quantités de diverses variétés de leucocytes qui se trouvent dans le sang sont en proportions variables selon que le sujet est sain ou atteint de quelque état pathologique, et ces proportions sont suffisamment constantes pour qu'on ait pu établir l'*équilibre leucocytaire* ou la *formule leucocytaire* à l'état sain et dans plusieurs maladies (Leredde et Lœper, *Presse médicale*, 25 mars 1899). Le nombre des diverses variétés de leucocytes varie cependant d'un sujet à l'autre et même, dans des étendues moindres, d'un jour à l'autre chez le même sujet sain. Les chiffres indiqués

correspondent à des moyennes qui varient un peu suivant les auteurs. Voici quelques-uns des chiffres à l'état normal :

Pour 100 leucocytes on trouve :

Polynucléaires : Selon les auteurs entre 60 (Jolly) et 70 à 72 (Ehrlich) ;

Eosinophiles : 0,5 à 5 (Hayem, Jolly) ou 1 à 2 (Leredde et Bezançon) ;

Petits lymphocytes : 2 (Jolly) ;

Grands mononucléaires et formes de transition : 36. On compte un nombre moindre pour les mononucléaires de transition que pour les mononucléaires à noyau arrondi, mais leur quantité respective est difficile à établir à cause des stades de passage insensibles ;

Mastzellen, que Levaditi (Th. Paris, 1902) divise en plusieurs catégories selon que leurs granulations sont rondes, ovales ou irrégulières, 0,28 en moyenne, d'après Canon qui a trouvé un maximum de 0,89.

Dans la leucémie myélogène la formule leucocytaire est bien caractéristique dans son ensemble, mais le nombre des facteurs qui la composent et les limites dans lesquelles leurs proportions respectives varient sont suffisamment grands pour rendre cette formule différente selon les cas, de sorte que, chaque cas, comme le constate Ehrlich (*Die Anæmie*, p. 125), a sa formule particulière. De plus, il faut considérer qu'on n'a pas toujours affaire à des types purs de leucémie myélogène. Quelquefois les malades sont atteints de leucémie lympho-myélogène, ainsi que le

fait constater l'examen clinique et que le confirme l'autopsie. Et un grand nombre d'auteurs pensent comme Müller (1) que toutes les formes de leucémie sont susceptibles de se transformer l'une dans l'autre et qu'un examen prolongé d'un cas de leucémie permet de saisir ce passage.

Nous indiquerons donc des moyennes et quelques nombres-limites constatés :

Polynucléaires neutrophiles. — La quantité absolue est augmentée, mais leur pourcentage est très diminué, 6 à 60 o/o (Lazarus).

Le nombre des *polynucléaires éosinophiles* est toujours augmenté, affirme Ehrlich, si l'on considère surtout leur nombre absolu. A l'état normal, les polynucléaires éosinophiles sont, d'après Zappert, au nombre de 250 par millimètre cube. Dans la leucémie myélogène ce nombre monte en moyenne à 11.000 avec les variations de 3.000 à 34.000 et Ehrlich et Lazarus (p. 122) disent qu'il n'est pas rare que ce nombre monte à plus de 100.000.

Le pourcentage est moins augmenté généralement que le nombre absolu, il monte à 3 ou 4 o/o. Cependant on cite des cas où ces quantités sont peu augmentées et des cas même où les éosinophiles font défaut (Gouget).

On sait que les éosinophiles sont augmentés dans un grand nombre d'états pathologiques (asthme,

1. Ueber Lymphæmie. *Deut. Arch. f. Klin. med.* in *Rev. des Sc. méd.* de Hayem, 1903, t. XLIII, p. 168.

emphysème, maladies du foie, des reins, de la peau, etc.). Dans un cas d'anémie grave de l'enfance, Vaquez a vu leur taux atteindre 15 0/0. Ils apparaissent aussi dans beaucoup de maladies parasitaires, telles que l'ankylostomiase, la filariose, etc.; Billet (*Soc. Biol.*, 27 mai 1905) les a vus dans la dysenterie amibienne atteindre un taux de plus de 20 0/0.

Généralement le nombre absolu des *lymphocytes* et des *mononucléaires grands et moyens* est augmenté, mais leur nombre relatif est diminué, souvent jusqu'à moins de 1 0/0. Bezançon et Weil ont même noté la disparition des lymphocytes dans un cas. Sabrazès a vu, dans un autre cas, les lymphocytes petits et grands en proportion très considérable.

Les *mastzellen* sont en nombre plus grand qu'à l'état normal, et l'augmentation du nombre des *mastzellen* (myélocytes basophiles) est un caractère important, car il se trouve, d'après Ehrlich, dans tous les cas de leucémie myélogène. Leur nombre est très variable. Ordinairement, elles sont un peu moins nombreuses que les éosinophiles, mais quelquefois plus nombreuses. Lazarus cite un cas où elles étaient 47 0/0 des leucocytes. En somme, les *mastzellen* augmentent relativement plus que les éosinophiles, car normalement, les *mastzellen* sont moins nombreuses (à peine 0,28 0/0) que les éosinophiles (1 à 20 0/0). Et d'après Ehrlich et Lazarus (p. 123) elles fournissent des éléments de diagnostic encore plus importants que les éosinophiles, car il n'y a pas d'autre état pathologique que la leucémie myélogène où

l'augmentation des mastzellen soit aussi considérable.

Elles dépassent la quantité normale dans différents états pathologiques. Canon (1) a constaté l'augmentation des mastzellen dans la maladie de Basedow, l'asthme; dans un cas de chlorose il en a trouvé 20/o. Elles augmentent aussi dans la goutte.

Les *myélocytes neutrophiles* sont toujours présents et sont très abondants dans le sang myélo-leucémique, à tel point que l'on distingue à première vue la prédominance de gros mononucléaires sur une préparation. Dans les cas ordinaires on les trouve au nombre de 50.000, 100.000 et plus par millimètre cube (Ehrlich et Lazarus, p. 120). Ils sont, de même que les *myélocytes éosinophiles*, importants pour le diagnostic de la leucémie myélogène.

C'est dans la leucémie myélogène que les myélocytes se trouvent en plus grand nombre dans le sang. Cependant il y a un très grand nombre de maladies où ils ont été signalés. Citons la leucémie lymphogène aiguë, l'anémie pernicieuse, certains sarcomes (Israël et Leyden, Dominici et Gouraud, Bloch) et épithéliomas (Frese) avec métastases osseuses, la pneumonie (Turek), la variole (Weil), la diphtérie (Engel), le paludisme (Cabot), le rhumatisme articulaire aigu (Achard et Lœper), la spléno-mégalie

1. Ueber eosinoph. Zellen u. Mastzellen. *Deutsch, Med. Woch.* 1892.

infantile, le purpura (Lenoble). Mais, dans la plupart de ces affections la myélémie est inconstante et très atténuée.

On peut remarquer que la présence des myélocytes dans le sang coïncide le plus souvent avec celle des hématies nucléées, ce qui semble signifier que, dans les diverses maladies, elles sont dues à des lésions de même nature de l'appareil hématopoïétique.

Les myélocytes et les érythroblastes sont des éléments qui n'ont pas encore achevé leur transformation en globules sanguins normaux, ce sont des éléments hématopoïétiques mis en circulation. Il est généralement admis en effet, que les myélocytes neutrophiles arrivés au stade adulte deviennent des polynucléaires neutrophiles, les myélocytes éosinophiles deviennent les polynucléaires éosinophiles et les hématies nucléées, perdant leur chromatine, des globules rouges ordinaires.

On a décrit encore (Spilling) dans la leucémie myélogène des *formes atypiques de leucocytes*, des formes naines de polynucléaires neutrophiles et de mononucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'étude en est encore peu avancée, mais on les a rencontrées aussi en dehors de la leucémie dans différentes anémies.

Rien de particulier à signaler dans le sang de G. P.

C'est une des formules ordinaires de la leucémie myélogène. Apparition de nombreux myélocytes,

augmentation des nombres absolu et relatif des éosinophiles, et pas d'augmentation du nombre relatif des lymphocytes.

Myélocytes neutroph., 30,4. Eosin., 8. Basoph., 4;

Polynucléaires neutroph., 38,4. Eosin., 3,6. Basoph., 4;

Lymphocytes, 1,2. Grands mononucl., 6. Transition, 4,4.

Nous trouvons en résumé, chez les sujets atteints de leucémie myélogène, tous les éléments qui normalement caractérisent la moelle osseuse active, mis en circulation dans le sang. Certains de ces éléments comme les myélocytes s'y trouvent en quantité très considérable ; d'autres, comme les mégacaryocytes y sont beaucoup plus rares, et nous pouvons remarquer qu'il en est de même dans la moelle osseuse.

La cytologie du sang myéloleucémique peut présenter des variations selon les cas dans des limites souvent très étendues et aucun des éléments de ce sang n'est particulier à cette maladie, car l'on ne peut pas tenir compte des très rares mégacaryocytes. Et cependant l'ensemble des anomalies de ce sang et surtout les exagérations numériques offrent un aspect bien particulier qui distingue la leucémie myélogène des autres états pathologiques.

SÉROSITÉS

On note souvent dans les observations de leucémie myélogène que les malades présentent divers épanchements dans les séreuses (péricarde, plèvre) et le plus souvent de l'ascite. L'ascite est due, on l'admet généralement aujourd'hui, à des lésions du péritoine, et ces lésions ont été souvent notées depuis Virchow, notamment la péricapnité et les adhérences.

L'examen des sérosités offre, entre autres intérêts, celui de contribuer à l'étude importante de la diapédèse et des théories concernant divers mécanismes de la leucémie.

Ehrlich a pensé que la leucémie myélogène pouvait être réunie à la leucocytose polynucléaire et à l'éosinophilie dans la classe des *leucocytoses actives* où les leucocytes arriveraient dans le sang par diapédèse et par attraction chimio-tactique. Au contraire, dans la lymphocytose et la lymphocythémie, réunies dans la classe des *leucocytoses passives*, l'afflux des lymphocytes dans le sang serait conditionné par des troubles mécaniques (1). On admet

1. Cf. Jolly, in *Histol. path. de Cornil et Ranvier*, 1902, t. II, p. 526.

en effet que « la propriété de changer de place à la façon des amibes est moins développée chez les lymphocytes que chez les autres leucocytes » (1).

Jolly a constaté que les myélocytes neutrophiles et éosinophiles sont doués de mouvements amiboïdes, et Ehrlich, dans la sérosité retirée de la plèvre d'un malade atteint de leucémie, a constaté la présence de toutes les variétés de leucocytes existant dans le sang.

Jousset a pratiqué l'examen cytologique de deux liquides ascitiques et du pus d'un phlegmon sous-cutané et y a vu également de nombreux myélocytes de tous ordres.

Chez G. P... mêmes résultats :

L'examen du culot formé par la centrifugation du liquide d'ascite montra l'existence dans le liquide de nombreux polynucléaires, d'un assez grand nombre de myélocytes, de mononucléaires et de cellules endothéliales, unis à une grande quantité de globules rouges. On trouve quelques très rares hématies nucléées (Letulle).

Les hématies anucléées et nucléées et les leucocytes sont-ils arrivés dans le liquide ascitique par diapédèse ou par suite d'une rupture vasculaire ? même mise à part toute question de lésion due au traumatisme opératoire. C'est le problème que l'on peut se poser également à propos de la pleurésie *histologiquement hémorragique* de Dieulafoy. Dans

1. Metchnikoff. *Leçons sur l'inflammation*, 1892, p. 136.

des ovaires de cobayes jeunes et normaux, j'ai constaté souvent la présence d'un grand nombre d'érythroblastes dans la liqueur folliculaire et dans la couche intense de la granuleuse, quelquefois des hématies non nucléées, sans que sur les coupes, faites en série existât la moindre trace de rupture vasculaire.

L'étude de la sérosité obtenue par un vésicatoire se rapproche de l'étude du liquide ascitique et pleural.

Litten (1) a étudié comparativement le sang et la sérosité produite par l'application de vésicatoires dans un cas de leucémie myélogène. Il a pu constater comme Ehrlich que toutes les variétés de leucocytes contenus dans le sang, aussi bien les mononucléaires que les polynucléaires, étaient passées dans la sérosité.

Ajoutons que dans un cas de leucémie myélogène Milchner n'a cependant décelé, dans le liquide ascitique, que des mastzellen.

1. *Soc. Méd. de Berlin*, in *Presse Méd.*, 13 août 1904.

NÉOPLASMES DE LA LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE

On a souvent constaté à l'autopsie de myélo-leucémiques la néoformation myéloïde dans certains organes. Cette néoformation peut être diffuse ou circonscrite, c'est-à-dire être massive sous forme d'infiltration uniforme ou à l'état de myélomes isolés.

Ainsi Dominici (*Presse médicale*, 21 juillet 1900) a constaté dans une autopsie la transformation myéloïde diffuse de la rate et du foie, et dans une autre autopsie une infiltration uniforme des ganglions mésentériques et de l'épiploon, et des myélomes isolés dans le rein et le poumon.

Chez notre sujet, la néoformation myéloïde existait dans l'intestin, les ganglions mésentériques, la trompe utérine, la rate et le foie.

Ajoutons que la moelle osseuse diaphysaire subit d'une façon constante dans la leucémie myélogène la transformation myéloïde.

La néoformation myéloïde peut se produire dans des endroits très différents dans l'organisme. Ainsi Hirschlaff (*Soc. méd. int. Berlin*, 6 mars 1899), a observé un cas de leucémie myélogène où le malade

est mort par asphyxie à la suite d'une tuméfaction de la luette par un myélome. Il existait chez le même sujet du tissu myéloïde dans la moelle osseuse diaphysaire, les ganglions lymphatiques, la rate et de petites tumeurs dans le foie et les reins.

Il semble bien qu'il s'agisse aussi de myélomes dans ce cas de leucémie myélogène chez une femme de 76 ans observée par Ebstein (*Wiener Klin. Woch.*, 1896, n° 22), où l'infiltration leucémique ayant envahi les cordes vocales et la trachée, l'on trouvait des cellules éosinophiles en plein tissu malade, et dans ce cas d'un leucémique de 25 ans observé par Kerschbaumer (*Graafé's Arch.*, 41. f. 3), où dans la masse néoplasique ayant infiltré les deux orbites on trouvait en certains points des cellules géantes.

L'apparition du tissu myéloïde semble avoir plusieurs origines. On admet depuis Ehrlich qu'il y a reviviscence de tissu myéloïde dans la moelle osseuse; celle-ci laisse emporter ses cellules spécifiques par le courant sanguin et ces cellules, ainsi disséminées dans l'organisme, peuvent se greffer à distance, venues par métastase dans les organes.

Dominici a constaté que le tissu myéloïde qui existe dans un grand nombre d'organes chez l'embryon, semble y rester plus tard à l'état latent et peut reparaitre par reviviscence dans quelques organes chez l'adulte sous l'influence de différentes causes. La reviviscence du tissu myéloïde serait simplement

un processus inverse à celui que le tissu a subi lorsqu'il est entré en régression.

La néoformation du tissu myéloïde a été produite expérimentalement par Dominici dans l'épiploon de lapins à la suite de l'anémie post-hémorragique et d'une infection éberthienne et dans le foie du cobaye à la suite d'injection de bacilles de Koch. Dominici l'a constatée chez l'homme adulte atteint de sarcomatose généralisée, et chez une fillette de 10 ans atteinte de purpura infectieux avec tuberculose. Roger et Weil l'ont constatée dans la variole. Elle a été signalée souvent dans l'anémie pernicieuse.

Dominici (*Presse Méd.*, 2 mars 1901) admet donc la théorie d'Ehrlich et y ajoute la reviviscence dans différents organes (rate, ganglions, épiploon). De plus il soutient que les éléments myéloïdes mobilisés dans l'appareil circulatoire proviennent encore d'autres sources que la moelle osseuse ; par exemple de la rate et des ganglions.

On voit déjà, sans qu'il y ait lieu d'insister, qu'il y a entre les néoplasies myélomateuses et les tumeurs malignes, de nombreuses ressemblances ; l'étude des ganglions les augmentera.

Nous allons étudier maintenant les néoplasies myélomateuses dans les différents organes de G. P... en commençant par l'intestin grêle, car c'est là qu'elles se sont le plus développées. Il est nécessaire de dire auparavant quelques mots de l'intestin dans la leucémie myélogène au point de vue clinique.

L'intestin dans la leucémie myélogène. — On peut remarquer que dans les observations de leucémie myélogène on note très souvent des troubles digestifs et notamment de la diarrhée. Et je ne parle pas seulement de la diarrhée qui a pu apparaître à la période cachectique, mais aussi des troubles digestifs pendant le cours de la myélo-leucémie et surtout de celle qui semble marquer le début de la maladie (Sabrazès (1). Boinet (2), comme Rendu (3), attribue l'origine de la leucémie myélogène à une infection et à la pénétration d'un agent toxique dans les veines mésentériques et dans la veine splénique. La rate s'hypertrophierait sous cette influence. Jousset a noté que le début de la myélo-leucémie chez deux malades sur sept a été marqué par des troubles gastro-intestinaux.

Et cependant je n'ai pu trouver une seule observation où des lésions que l'on puisse imputer à la leucémie myélogène aient été décrites dans l'intestin. Brault (*Soc. anat.*, 16 avril 1880) a publié l'observation d'une malade dont nous parlerons encore plus loin à propos de la rate; « les symptômes gastriques et intestinaux avaient donné le change, et en présence de cette réunion de signes (hématémèse, mœlena, tumeur abdominale) on était autorisé à admettre l'existence d'un cancer de l'estomac ». A

1. V^e Congr. de méd. int. Lille, 1899.

2. XIII^e Congr. de méd. Paris, 1900.

3. Soc. Méd. des hôp., 1894, p. 521.

l'autopsie on reconnut que cette tumeur était la rate hypertrophiée, qu'il y avait une erreur de diagnostic, et qu'on se trouvait en présence d'une *leucocythémie splénique*. L'examen du sang n'a été fait qu'après la mort. D'après les détails de la description il y a tout lieu de croire qu'il s'agissait d'une leucémie qu'on appelle aujourd'hui *myélogène*. Et Brault dit que « le gros intestin présente tout le long de son parcours des indurations mamelonnées », mais « après l'examen le plus attentif du tube digestif on s'est assuré qu'il n'existait aucune trace de tumeur ». Il n'y a aucun détail sur la structure de ces indurations mamelonnées.

Toutes les descriptions de ce que l'on appelait autrefois la *leucocythémie intestinale* concernent des leucémies lymphogènes, où les tumeurs de l'intestin sont analogues à des lymphadénomes. Ce sont des cas analogues à celui que Béhier (1) a publiés en 1868. Gilly (2) a réuni cinquante-quatre cas publiés sous la dénomination de *néoplasme leucémique de l'intestin*, *leucémie* ou *lymphadénie intestinale* ; pas un seul de ces cas ne ressemble à un cas de leucémie myélogène, et à l'examen histologique des tumeurs on trouve invariablement la description de tissu lymphoïde.

Le cas si net que nous allons étudier maintenant et où les lésions sont si extraordinairement dévelop-

1. Béhier. *Congrès méd. de Norwich*, 1868.

2. Gilly. *Thèse* Paris, 1886.

pées montre que la néoplasie myéloïde peut apparaître dans l'intestin sous formes circonscrite et diffuse. N'est-il pas fait pour attirer des recherches sur les lésions de l'intestin chez les sujets myélo-leucémiques ayant des troubles digestifs ? Il serait intéressant de déterminer s'il n'y aurait pas un rapport entre ces troubles digestifs et les néoplasmes myéloïdes du tube digestif.

Myélomes de l'intestin grêle. — On a vu les troubles digestifs notés dans l'observation de G. P... Les lésions intestinales appartiennent en propre à la leucémie myélogène, car elles sont dues à une grande quantité de myélomes développés dans les parois de l'intestin.

Voici d'abord l'*examen macroscopique* :

Il n'y a pas d'adhérences péritonéales. Les anses de l'intestin grêle apparaissent volumineuses d'une façon générale et présentent deux sortes de lésions :

1° On voit par places des arborisations vasculaires très marquées s'accompagnant de fausses membranes récentes ;

2° On trouve des *saillies anormales* qui déforment l'aspect cylindroïde des anses. Ces saillies sont constituées par de véritables tumeurs de dimensions variables. Les plus grosses atteignent souvent les dimensions d'une mandarine et en ont la forme. Elles sont lisses, bombées, de consistance à la fois molle et élastique. Aucune d'elles n'est ulcérée et le péritoine qui les recouvre a assez bien conservé son aspect brillant. Leur situation sur l'intestin correspond généralement à une face, car par sa partie supérieure la

masse confine à l'insertion mésentérique et par son extrémité inférieure elle ne dépasse guère le bord libre. De place en place, la surface du mésentère présente également des masses semblables, sessiles, toujours lisses, arrondies.

Certaines de ces saillies ont l'apparence de grosses papules en forme de dôme, étalées, jamais pédiculées. L'intestin a ainsi un aspect chagriné qu'on pourrait comparer au cuir appelé peau de crocodile. Ces masses sont très confluentes et les deux faces de l'anse sont également recouvertes.

Sur le gros intestin, la surface péritonéale ne présente pas le même aspect. Elle semble normale ; seules, les franges épiploïques paraissent épaisses, coniques et un peu dures.

Le tube intestinal ouvert, on reconnaît l'intégrité de la muqueuse. Il s'agit donc indiscutablement d'une production anormale développée dans l'intimité des couches sous-séreuses du péritoine.

Le reste du tube digestif ne présente aucune altération (Letulle).

Examen histologique. — Sur toutes les coupes on peut constater que les tumeurs sont formées d'un tissu conjonctif lâche et d'aspect souvent myxomateux, contenant les cellules qui caractérisent la moelle osseuse active. Ces myélomes se sont développés dans la couche sous-séreuse et en beaucoup d'endroits ont envahi la couche musculieuse de dehors en dedans, laissant la muqueuse et ses organes lymphoïdes sains.

Les pièces ont été fixées les unes par l'alcool et colorées par l'hématéine-éosine, les autres fixées par le liquide Dominici (iodo-chlorure de mercure) et colorées par le bleu de toluidine-éosine-orange ; quelques unes colorées par le bleu de Unna.

Coupe A. — On constate l'intégrité de la *muqueuse*. Les vaisseaux de la sous-muqueuse sont gorgés d'éléments variés. Les *follicules clos* et les *plaques de Peyer* sont normaux. Ce qui frappe surtout dans la sous-muqueuse ce sont les *veines* qui sont toutes distendues par d'innombrables quantités d'éléments nucléaires vivement colorés, au point qu'à un faible grossissement on croirait avoir affaire à des vaisseaux lymphatiques gorgés d'éléments ou même à des veines remplies d'éléments néoplasiques. A un plus fort grossissement on recouvrirait de gros éosinophiles nombreux.

Dans le même vaisseau d'autres gros éléments existent nombreux, myélocytes basophiles dont le protoplasma semble troué d'un grand nombre de taches claires. Les polynucléaires très rares, et sur la plupart des coupes de vaisseaux on ne peut pas reconnaître de globules rouges nucléés. Autour des petits *ganglions nerveux* de la sous-muqueuse on remarque le nombre relativement considérable des éléments lymphatiques diapédésés au contact des cellules nerveuses. Les cellules fixes du tissu conjonctif sont remarquables par leur volume, la tuméfaction de leur noyau et la colorabilité du protoplasma.

D'autres cellules conjonctives gardent leur forme allongée avec leur noyau d'aspect fusiforme.

Les *couches musculuses* sont remarquablement saines. Les capillaires y sont distendus et surtout les veines sont

gorgées de leucocytes. Dans la partie superficielle de la couche musculieuse externe les fibres musculaires restent normales ; mais le tissu interstitiel est envahi par les éléments nucléés. C'est sous forme de fusées que ces éléments semblent pénétrer en dissociant les faisceaux musculaires. Ces éléments sont de gros myélocytes éosinophiles, un assez grand nombre de polynucléaires, parmi lesquels de très rares éosinophiles, de gros myélocytes neutrophiles et enfin d'énormes cellules à noyau bourgeonnant très vivement coloré, entouré de protoplasma teinté de gris rose par l'éosine : il s'agit de myéloplaxes.

La *couche sous-séreuse* est considérablement hypertrophiée au point d'atteindre et de dépasser 1 centimètre. Sur cette coupe elle fait une sorte de tumeur en nappe constituée de la façon suivante : c'est un tissu conjonctif bourgeonnant, de nouvelle formation, parcouru par de nombreux vaisseaux néoformés, tous limités par une ou plusieurs couches de gros éléments cellulaires jeunes. Autour de ces vaisseaux, des fibres de tissu conjonctif se sont développées en même temps que des cellules fixes. Ces cellules sont espacées d'une manière assez discrète pour donner l'impression formelle d'un tissu conjonctif bourgeonnant et non pas d'une tumeur sarcomateuse. Dans les mailles de ce tissu sous-séreux lâche flottent plusieurs variétés d'éléments : de nombreux myélocytes éosinophiles, des polynucléaires assez nombreux mais non réunis en îlots, des lymphocytes et d'énormes cellules géantes à noyaux multiples et bourgeonnants. Ces derniers éléments sont assez rares, réunis souvent par deux ou par trois dans des espaces connectifs, sans qu'aucune trace de lésion inflammatoire subaiguë ou chronique apparaisse dans leur voisinage.

Tous les vaisseaux sanguins qui parcourent ce tissu néoformé sont gorgés des différentes variétés de leucocytes précédemment décrites. Il n'y a pas trace d'exsudat fibrineux ni d'hémorragie ni de pigment sanguin dans cette sous-séreuse épaissie. En examinant par comparaison les différentes couches de la sous-séreuse, on note que plus on se rapproche de la surface du péritoine viscéral, plus les éléments leucocytaires s'accumulent dans les espaces interstitiels.

Par places, à la surface même du péritoine on reconnaît quelques fausses membranes déjà anciennes, adhérentes, invasculaires, denses, gorgées de lymphocytes et de polynucléaires. Dans certains creux de la fausse membrane il est possible de reconnaître des paquets de cellules endothéliales péritonéales desquamées et tuméfiées.

Coupe B. (Myélome). — Il s'agit en somme de la même lésion que celle décrite à propos de l'hyperplasie myélomateuse de la sous-séreuse. Même disposition lâche du tissu tumoral, même néoformation vasculaire se détachant en certains points très manifestement de la musculuse externe, même dissémination des différentes variétés des leucocytes. Les cellules géantes à noyaux multiples existent en notable proportion dans toute l'étendue de la tumeur. Quelques-unes sont encastrées d'assez nombreux leucocytes polynucléaires. Le plus grand nombre sont libres, logés à l'aise dans une fente interstitielle. Quelques-unes présentent des noyaux disposés de façon à former des plaques de mitose.

Coupe C. — On voit dans l'épaisseur de la sous-muqueuse la présence d'un nombre modéré de mastzellen placées, comme d'ordinaire, plutôt autour des vaisseaux sanguins et

quelques myélocytes basophiles, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur des vaisseaux.

Coupe D. — Les myéloplaxes présentent parfois des signes manifestes de phagocytose. Une de ces cellules géantes, placée au contact de la surface de la couche musculaire externe, se montre englobant un leucocyte polynucléaire trilobé. Les cellules éosinophiles sont souvent groupées par paquets.

Coupe K. — Mêmes lésions. On voit quelques globules rouges nucléés tous dans des vaisseaux.

Coupe L. — Les endothéliums des vaisseaux capillaires et veineux qui parcourent la tumeur ont proliféré. Les mastzellen sont relativement rares; les plasmastzellen discrètement semées. Les ganglions nerveux dans les différentes couches de l'intestin se montrent intacts, sans neurophagie. Les fibres musculaires sont saines.

Coupe M (Myélome). — La gangue conjunctivo-vasculaire fondamentale se dessine sous forme de travées qui sont généralement disposées d'une façon perpendiculaire à la surface de l'intestin. Le tissu conjonctif affecte une disposition aréolaire lâche. Dans les mailles de cette gangue qui était certainement remplie de liquide, se logent plusieurs variétés d'éléments cellulaires : cellules géantes à noyaux multiples ou racémeux, myélocytes éosinophiles, mastzellen, plasmastzellen, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, de rares myélocytes basophiles; et quelques grosses cellules à protoplasma basophile non granuleux en voie de phagocytose.

Dans cette association d'éléments divers ressort un aspect tout particulier des coupes qui sont gorgées d'éléments de forme, de dimensions et de colorations très diverses. L'impression qui résulte de cette étude est assez précise pour

permettre d'en inférer la nature *inflammatoire réactionnelle* des lésions décrites, qui diffèrent notablement des descriptions ayant trait à la sous-séreuse intestinale des autres régions. Ce processus était surtout hyperdiapédétique sans exsudat, aucune trace de fibrine exsudée ne se montrant sur les coupes.

Sur un grand nombre de points les vaisseaux gorgés de sang se montrent entourés d'une palissade de leucocytes polynucléaires en voie de diapédèse manifeste. En d'autres points les vaisseaux sont gorgés de leucocytes, mais aucune trace de thrombose intra-vasculaire n'est reconnaissable. Il n'existe non plus aucun flot inflammatoire infectieux en apparence produit par les germes apparus dans le tissu.

Coupe N. — La masse tumorale se trouve intimement annexée à la couche musculuse externe qui se montre parfois dissociée en partie par l'évolution myélomateuse. Les phénomènes de phagocytose ne sont pas rares au niveau des régions intermusculaires et la phagocytose semble s'effectuer de préférence par les cellules géantes.

Coupe de myélome. — Les cellules géantes sont surtout nombreuses au voisinage du péritoine. On peut décrire deux types très distincts aux cellules géantes : les unes sont des cellules à noyau bourgeonnant, multiple, clair, avec de petits nucléoles brillants. Les autres ont un noyau énorme, vivement coloré, très tassé, d'aspect racémeux. La disposition de ces noyaux racémeux est souvent excentrique, comme corticale par rapport au protoplasma, de sorte que les hasards de la coupe montrent assez souvent de champ ces noyaux qui ne semblent nullement entourés de protoplasma.

La région sous-séreuse, envahie par le myélome, ne contient pas de fibres élastiques (Letulle).

Gros intestin.

L'examen du gros intestin a montré que le tissu myélomateux s'y est développé plus discrètement et a surtout envahi les parties superficielles des franges épiploïques. De plus un petit foyer de tuberculose ganglionnaire a été découvert par l'examen microscopique au niveau de la valvule iléo-cœcale.

Examen macroscopique. — A l'ouverture du cœcum, on constate l'intégrité apparente de la muqueuse. La valvule iléo-cœcale présente sur la lèvre inférieure une tuméfaction circonscrite de la grosseur d'un petit noyau de cerise. Au voisinage existe un petit polype pédiculé long de 1 centimètre.

Examen microscopique. — La masse saillante (*ganglion lymphatique*) décrite dans la valvule est constituée par un placard de tissu réticulé envahi pour la plus grande partie par la transformation myéloïde. Le tissu est très condensé et les éléments cellulaires qui ont envahi les follicules se montrent extrêmement tassés, riches en cellules géantes.

A la partie supérieure de cette masse ganglionnaire myélomateuse on trouve en outre deux foyers atteints d'une lésion tout à fait différente ; il existe, bien que nécrosés, des foyers tuberculeux reconnaissables à leur centre mortifié caséux, à leur périphérie parsemée de cellules géantes volumineuses, anguleuses, polygonales, bien différentes des cel-

lules géantes qui occupent les formes myélomateuses voisines ; enfin la caryolyse qui a frappé un grand nombre de leucocytes diapédésés dans ces placards caséux nécrobiotiques contribue à rendre certain ce diagnostic différentiel.

Des constatations précédentes résulte ce fait que la lèvre inférieure de la valvule de Bauhin était le siège de lésions tuberculeuses ganglionnaires anciennes, compliquée d'une transformation myélomateuse ayant envahi la partie encore intacte du ganglion. Un autre foyer caséux tuberculeux de la grosseur d'un grain de millet est logé exactement en dehors de l'intestin, à l'union du grêle et du gros.

Le *polype* est composé par un long prolongement de la muqueuse du cœcum ayant entraîné une partie assez abondante de la sous-muqueuse.

La *couche sous-séreuse* du gros intestin est discrètement envahie ; on y reconnaît de place en place quelques cellules géantes à noyaux multiples.

Les *franges épiploïques* montrent leur partie la plus superficielle surtout en évolution myélomateuse, beaucoup plus discrète cependant qu'au niveau de la sous-séreuse de l'intestin grêle. Les cellules géantes y sont très rares (Letulle).

Trompe utérine.

L'étude de la trompe se rapproche de celle de l'intestin car les néoplasies myélomateuses y sont très analogues, ayant la même origine, c'est-à-dire la couche sous-péritonéale.

L'évolution myélomateuse est des plus évidentes à la surface. Les faisceaux musculaires s'y montrent largement écartés par le tissu myélomateux et en maints endroits sont en voie d'atrophie. Les éléments myélogènes avec de nombreux polynucléaires s'infiltrent dans les espaces intermusculaires. Pas de cellules géantes, sauf une dans un vaisseau lymphatique (Letulle).

ENVAHISSEMENT DES GANGLIONS

On ne constatait chez le sujet aucune tuméfaction ni dans les aisselles, ni dans les aines, ce qui semble montrer que la leucémie myélogène peut évoluer sans que la plupart des ganglions lymphatiques participent au processus morbide.

Mais les ganglions peuvent cependant subir la transformation myéloïde, et cela par deux procédés différents :

Dans le premier, le tissu myéloïde est le résultat d'une néoformation ayant pris naissance sur place dans le ganglion lui-même. C'est ce qui s'est produit, selon toute apparence, dans le cas étudié par Dominici (*Presse méd.*, 21 juillet 1900), où, quoique l'intestin ait été trouvé normal, les ganglions mésentériques atteignaient les dimensions d'une grosse noix et étaient *uniformément* infiltrés par le tissu myéloïde.

Dans le second procédé, qui s'applique au cas que nous étudions, les cellules myéloïdes se détachent des myélomes et arrivent dans les ganglions très probablement par voie lymphatique, puis se multiplient, comme le montre ce qui suit :

Les ganglions mésentériques étaient peu tuméfiés ; les plus gros n'atteignaient que le volume d'une noisette. Ils étaient beaucoup moins gros que les myélomes de l'intestin. J'ai recueilli à l'autopsie trois ganglions mésentériques pour l'examen microscopique. Les deux premiers étaient tuméfiés, blanc opaque, leur surface était un peu irrégulière. Le troisième ganglion se trouvait non loin de ceux-ci, à 2 centimètres environ plus près de l'insertion du mésentère sur la colonne vertébrale. Il était un peu différent des précédents par sa forme plus régulièrement arrondie, son aspect moins opaque et la surface de sa capsule plus lisse.

L'examen microscopique m'a montré que les deux premiers ganglions étaient transformés presque entièrement en tissu myélomateux. Ce n'est qu'en de rares points que l'on trouvait des amas de cellules lymphoïdes, restes de follicules et de cordons folliculaires.

Au contraire le troisième ganglion, c'est-à-dire celui qui se trouvait en aval du cours de la lymphe, avait un aspect tout à fait différent. J'ai coupé le ganglion tout entier, d'un bout à l'autre, en coupes sériées, et j'ai constaté qu'il était relativement normal : au grossissement faible (obj. 3) le ganglion dans son ensemble a un aspect normal. La capsule envoie vers l'intérieur du ganglion quelques prolongements sous forme de cloisons fibreuses contenant des vaisseaux et séparant les follicules. La plupart des follicules sont aussi séparés de la capsule par des

espaces pauvres en éléments cellulaires (sinus). Les follicules sont nettement distincts les uns des autres, même lorsqu'il n'y a pas de cloison fibreuse entre eux ; leurs prolongements lymphoïdes vers l'intérieur du ganglion (cordons folliculaires) sont aussi très nets.

Le tissu myélomateux n'a donc pas encore pris la place du tissu lymphoïde dans ce troisième ganglion, mais déjà les cellules myéloïdes arrivent ; elles sont parsemées parmi les cellules lymphoïdes. En effet, les myélocytes, assez rares dans l'intérieur des follicules, sont nombreux à leur périphérie et entre les follicules, ainsi que dans les cordons folliculaires et dans le tissu réticulé entre ces cordons.

Une belle cellule géante de 60μ de diamètre, à gros noyau bourgeonnant se trouve libre dans un sinus entre la capsule et un follicule. Pas une seule cellule géante dans tout le ganglion ne se trouve dans l'intérieur d'un follicule mais il y en a un assez grand nombre qui se trouvent dans le tissu réticulé entre les follicules ou entre les cordons folliculaires.

Les cellules géantes sont le plus souvent à l'état isolé. Mais en plusieurs endroits on les trouve par couples. En un point il y a deux cellules géantes séparées l'une de l'autre par une cellule lymphoïde. En un autre point deux cellules géantes sont tout à fait en contact l'une avec l'autre. Et enfin parmi les cellules géantes il y en a une située dans un tissu réticulé très lâche ou dans un espace lymphatique

qui présente un aspect tout à fait particulier : elle est formée de deux masses de protoplasma régulièrement arrondies et reliées l'une à l'autre par leur noyau unique qui s'est allongé tout en conservant une forme bourgeonnante. Trois lobes du noyau sont dans l'une des masses protoplasmiques ; deux lobes, un peu plus gros que les précédents, se trouvent dans l'autre. Au niveau de l'étranglement du protoplasma le noyau s'est lui-même étranglé et ne présente que 14 μ de largeur. La longueur de la cellule géante atteint 80 μ . On est porté à croire qu'on est en présence d'une figure de division d'une cellule géante (Fixation : sublimé dans alcool au tiers. Coloration : bleu de toluidine, éosiné, orange).

Voici l'examen histologique d'un des ganglions : myélomateux du mésentère.

La presque totalité du tissu ganglionnaire a disparu et a été transformée en un tissu myélomateux. La gangue conjonctivo-vasculaire est composée par des fibrilles d'un tissu cellulaire peu dense accompagné d'innombrables capillaires distendus. La plupart de ces capillaires et veinules de nouvelle formation sont remarquables par la saillie de l'endothélium. Dans les mailles de ce tissu de nouvelle formation se trouvent de nombreux éléments cellulaires. Un grand nombre sont des cellules géantes à noyau mûriforme. Ces cellules géantes sont à l'aise dans de grands espaces et sont presque toujours à l'état isolé ; quelques-unes ont phagocyté des polynucléaires. Ensuite viennent de gros myélocytes éosinophiles très nombreux, des myélocytes neutrophiles, basophiles,

et des polynucléaires nombreux. En quelques rares places qui ont échappé à l'invasion tumorale, on retrouve la structure du ganglion lymphatique reconnaissable à ses lymphocytes réunis en colonie et aux mailles du fin tissu réticulé s'insérant sur les vaisseaux capillaires. Sur quelques points, la gangue conjonctive tumorale est densifiée, vivement teinte par l'éosine, donnant l'impression d'un placard fibreux. Les endothéliums des vaisseaux de ces portions réticulées n'ont ni le volume ni la saillie des endothéliums des vaisseaux de nouvelle formation et les cellules fixes qui tapissent le réticulum sont peu nombreuses (Letulle).

RATE

Dans la plus grande majorité des cas, la rate, dans la leucémie myélogène est atteinte, elle est hypertrophiée 95 fois sur 109 cas, dit Litten. Et autrefois on a admis une forme splénique de la leucémie. Mais l'histologie permet de faire une analyse plus approfondie et de grouper les différentes formes morbides comme la bactériologie a démontré l'union étroite entre les formes de tuberculose ganglionnaire, pulmonaire, intestinale, etc. Ehrlich qui a observé un grand nombre de cas ne réussit pas une seule fois à confirmer par l'examen du sang le diagnostic de leucémie à forme liénale pure posé par la clinique (*Die Anæmie*, p. 116).

Lepoids de la rate, qui normalement est en moyenne de 190 grammes, peut atteindre dans la leucémie myélogène 4.330 grammes (Dominici) et ses lésions sont caractéristiques.

Litten (*Krankh. des Milz*, p. 137) divise en deux stades successifs les lésions que l'on trouve : dans le premier, stade de croissance, la rate est plus riche en cellules et plus hyperhémiee, dans le second elle est plus indurée.

La rate dans son ensemble est donc augmentée de volume dans la leucémie myélogène, mais non pas dans toutes ses parties constituantes et il est nécessaire de considérer trois substances dans la rate pour l'étude :

Le tissu fibreux (capsule, cloisons) ;

La pulpe splénique ;

Et le tissu lymphoïde (corpuscules de Malpighi).

Dans la leucémie lymphoïde les organes lymphoïdes sont hypertrophiés et on a très souvent constaté alors une hypertrophie notable des corpuscules de Malpighi. Dans des cas de leucémie myélo-lymphoïde, car les deux variétés de leucémie peuvent se combiner, on a constaté sans doute aussi l'hypertrophie des corpuscules lymphoïdes de la rate et à l'époque où l'on ne faisait pas encore d'examens détaillés du sang, où l'on ne distinguait pas la leucémie lymphoïde de la leucémie myélogène, on avait admis que, dans la leucémie, les corpuscules de Malpighi étaient hypertrophiés. En 1880, Brault (*Soc. anat.*, 16 avril) publie une observation avec autopsie, concernant une femme de 48 ans. L'examen macroscopique déjà lui permet de constater une sclérose de la rate : à peine l'ongle pouvait entamer le parenchyme dont la consistance rappelait celle du foie cirrhosé. L'examen histologique a permis de constater que « dans la rate, contrairement à ce qui arrive ordinairement dans la leucocythémie, les corpuscules de Malpighi étaient plutôt atrophiés qu'hypertrophiés... La rate était surtout scléreuse et ne présen-

tait pas les néoformations de tissu lymphoïde comme cela s'observe habituellement ».

L'étonnement de Brault se répercute et s'amplifie dans la thèse de Marchand (Paris, 1881), qui commente cette observation. « Il s'agissait bien là cependant d'une véritable leucocythémie, cette altération a été reconnue d'une manière évidente par l'examen du sang. A quelle cause doit-on attribuer les anomalies histologiques qu'on a rencontrées ? Peut-être les lésions anatomiques ont-elles été modifiées par la maladie du cœur concomitante. » (Quelques végétations sur le bord libre de la valvule mitrale).

Ce qui semblait une anomalie a été revu assez souvent dans les rates des leucémiques myélogènes avant et après cette époque.

Autrefois, dans les traités classiques, comme l'*Anatomie pathologique* de Lancereaux (1881), et dans la première édition de l'*Anatomie pathologique* de Cornil et Ranvier la lésion dominante que l'on signalait dans la rate leucémique était l'hypertrophie des corpuscules de Malpighi, la *splénadénie*.

Virchow cependant avait déjà noté (1) que la rate dans la leucémie à *forme splénique* « a une résistance comparable à celle d'une planche (*brettähnlicher Resistenz*) », et répète plus tard (2) que la

1. Virchow. *Froriep's neue Notizen*, novembre 1845.

2. Virchow. *Gesamm. Abhandl. z. wissensch. Med.*, 1856, S. 205.

rate « a une grande résistance qui est surtout appréciable à la coupe... Les follicules sont ordinairement petits, mal délimités et par suite ne sont pas toujours facilement reconnaissables, cependant on les trouve toujours à un examen attentif ». C'est ce que Virchow appelait l'hyperplasie avec induration.

Variot (*Th. doct.*, Paris, 1882) dans une observation de *leucocythémie spléno-hépatique* qu'on reconnaît facilement être une leucémie myélogène d'après la description des lésions du sang, de la moelle des os, etc., dit en parlant de la rate qui pèse 1 kgr. 500 que « sa résistance au scalpel est certainement augmentée, il semble y avoir un certain degré de sclérose ».

Citons enfin Jousset qui a été surtout frappé, dans les trois autopsies qu'il a pu faire, du degré avancé des lésions scléreuses.

Ce sont des lésions analogues qui ont été trouvées dans la rate de G. P... Elles sont intéressantes par leur netteté.

Aspect macroscopique. — La rate pèse 1620 grammes. Elle est ferme, dure à la coupe. Sur la coupe elle présente un aspect homogène, couleur de la chair musculaire.

Examen microscopique. — A un faible grossissement, la rate apparaît profondément transformée. Les travées conjonctives sont épaisses et sillonnent la pulpe dans tous les sens. On ne trouve pour ainsi dire plus trace de follicules lymphatiques.

A un plus fort grossissement, les cavités ménagées entre

les travées connectives sont occupées par des éléments cellulaires rares parmi lesquels on reconnaît surtout des polynucléaires éosinophiles. Les vaisseaux capillaires sont petits, étroits. La pulpe splénique apparaît constituée par de larges mailles réticulées qui contiennent, irrégulièrement répartis, un grand nombre d'éléments variés : gros myélocytes éosinophiles très abondants, gros myélocytes neutrophiles, mononucléaires non granuleux, polynucléaires, lymphocytes et quelques rares myélocytes basophiles. Les globules rouges nucléés sont extrêmement rares. Il faut noter l'absence à peu près complète de pigment dans cette rate et l'absence de phénomène de phagocytose.

Tous les vaisseaux sanguins apparaissent distendus, remplis d'un nombre considérable d'éléments nucléés ; parmi eux on voit un globule rouge nucléé en caryokinèse. Les myélocytes éosinophiles y sont en nombre considérable, dépassant celui des globules rouges, une proportion notable de myélocytes neutrophiles, une foule de lymphocytes, quelques hématies nucléées et une proportion assez forte de polynucléaires neutrophiles. L'endothélium de tous ces vaisseaux est très saillant, tuméfié.

On ne voit pas une seule cellule géante (Letulle).

Virchow a noté que la rate leucémique a une capsule qui présente des épaississements fibreux durs et souvent irréguliers.

J'ai comparé des coupes (1) de la rate leucémique

1. Fixation : Liq. de Bouin. Sublimé dans alcool au tiers.
— Coloration. Hématéine, éosine, orange. Bleu de toluidine, éosine, orange.

avec celles d'une rate normale prise chez une femme à peu près du même âge, morte par accident. Tout d'abord il est facile de constater que l'épaisseur de la capsule de la rate normale est partout sensiblement égale. Celle de la rate leucémique a au moins une épaisseur double, et, comme elle est épaissie d'une façon irrégulière, elle atteint en beaucoup d'endroits le triple et le quadruple, en ne considérant que le tissu fibreux.

Dans la rate normale, la surface extérieure est lisse ; celle de la rate leucémique est irrégulière, recouverte de fausses membranes infiltrées de leucocytes. De plus, dans le tiers superficiel de la capsule les faisceaux fibreux sont dissociés en beaucoup d'endroits par des traînées de leucocytes fortement colorés, appartenant uniquement à la variété de lymphocytes. En cette région beaucoup de cellules conjonctives ont un noyau tuméfié, et l'une des cellules conjonctives (ou peut-être cellule endothéliale d'un vaisseau lymphatique, car elle est contenue dans un écartement du tissu fibreux) est en voie de division : elle contient deux noyaux d'égal volume, de forme triangulaire à angles arrondis et se regardant par leur base ; le protoplasma est assez abondant en forme d'un fuseau court.

Tandis que dans la rate normale la limite entre la capsule et la pulpe splénique est très nette, ici on constate que la capsule envoie vers l'intérieur de la rate, outre des cloisons plus ou moins bien délimitées, du tissu scléreux qui souvent infiltre lar-

gement la pulpe d'une façon diffuse. On retrouve du reste dans l'intérieur de la rate, même loin de la capsule, ce tissu scléreux diffus. La sclérose de la rate est des plus évidentes.

Signalons encore avec quelle exactitude Virchow avait décrit la rate leucémique, quand il disait qu'on y retrouve toujours les corpuscules lymphoïdes malgré leur atrophie : le tissu conjonctif qui normalement est très peu abondant autour des artérioles passant dans les corpuscules est ici devenu énorme et scléreux. Sur une section transversale il a l'aspect d'une couronne de tissu scléreux dont l'épaisseur de chaque côté du vaisseau situé au centre égale souvent quatre et cinq fois le diamètre de ce vaisseau. Il en résulte que lorsque deux corpuscules de Malpighi ne sont pas très éloignés l'un de l'autre, le tissu scléreux péri-artériel a pris en grande partie la place du tissu lymphoïde et en partie l'a refoulé. On constate que ce dernier n'est alors réduit qu'à une mince couche lymphoïde commune aux deux corpuscules de Malpighi. Par suite de ce mécanisme l'aspect de la rate est tout à fait changé.

Un dernier détail, que je signale comme curiosité sans m'attacher à former des hypothèses pour l'expliquer : Sur toutes les coupes que j'ai faites comprenant la capsule de la rate, on voit, débutant le plus souvent immédiatement sous la capsule et s'étendant à 1 millimètre environ dans l'épaisseur de la rate, des épanchements larges et diffus de sang constitué presque uniquement de globules rouges ordinaires,

ayant gardé très nettement leur forme normale, avec de rares lymphocytes. La composition de ce sang épanché est donc tout à fait différente de celle que l'on constate chez le même sujet sur les préparations sèches ou sur les coupes comprenant du sang dans les vaisseaux.

De toute cette étude de la rate myélo-leucémique nous pouvons conclure que :

1° Le tissu fibreux est hyperplasié, la rate est scléreuse ;

2° La pulpe splénique subit la transformation myéloïde ;

3° Le tissu lymphoïde est atrophié.

AUTRES ORGANES

Moelle osseuse.

A l'état normal, chez le fœtus et chez l'enfant, tous les os contiennent de la moelle rouge ou active. A partir de 15 à 16 ans la moelle contenue dans la diaphyse des os longs a subi la dégénérescence graisseuse ; elle est devenue jaune, tandis que la moelle rouge ne se trouve plus que dans les os plats, les os du crâne, le sternum, les côtes, les vertèbres et dans les épiphyses.

Dans tous les cas de leucémie myélogène, on l'admet depuis Neumann, il y a affection de la moelle osseuse qui est regardée généralement comme le point de départ primitif de la maladie.

Il est rare que la moelle osseuse soit seule atteinte. Neumann cependant a trouvé trois cas purs de leucémie médullaire. On a signalé quelques autres cas depuis.

La moelle osseuse présente des altérations aussi bien dans les os spongieux que dans les os longs.

Dans les territoires où la moelle osseuse reste normalement en activité, on constate chez les myélo-leucémiques un état d'hypergénèse qui se révèle par la surabondance des mégacaryocytes, des diffé-

rentes variétés de myélocytes et des érythroblastes. Cela a été constaté souvent, et simplement une fois de plus à l'examen de la moelle osseuse prise dans une côte et dans le sternum de notre sujet.

Dans la diaphyse des os longs chez l'adulte, où la moelle est entrée en régression, on constate la régénération du tissu myéloïde actif. La transformation est visible même à l'œil nu. Au microscope on voit, comme dans un examen de Variot (*Th. doct.*) portant sur la moelle de la diaphyse du fémur, que celle-ci est entièrement revenue à l'état fœtal et contient un très grand nombre de médullocelles et quelques myéloplaxes, sans le moindre vestige de vésicules adipeuses.

Mais ce retour à l'état jeune n'est pas particulier à la leucémie myélogène. On le constate dans l'anémie pernicieuse et dans des maladies infectieuses capables de produire la leucocytose. Roger et Josué (*Presse méd.*, 1897, p. 113) ont provoqué expérimentalement le même processus chez des lapins par des injections sous-cutanées de staphylocoque doré vivant ou même de produits solubles provenant de cultures.

Foie.

Le foie est très souvent hypertrophié dans la leucémie myélogène et présente des lésions diverses. Dans le relevé d'Isambert, les lésions du foie sont constatées trente-deux fois sur quarante et une ob-

servations, qui, il est vrai, ne se rapportent pas toutes à la forme myélogène de la leucémie. La dénomination ancienne de leucémie spléno-hépatique montre qu'on est frappé de la fréquence de l'association des lésions du foie à celles de la rate. Nous avons admis que cette appellation est inutile, qu'il est plus rationnel de baser la classification sur l'hématologie, et jamais, comme le remarquent Ehrlich et Lazarus, on ne trouve dans le sang de cellules hépatiques.

Souvent le foie atteint un poids énorme : 6 kgr. 370, dans un cas de Dominici. Mais cependant ses altérations sont contingentes et peuvent faire défaut.

Le foie est un organe que la néoplasie myéloïde affectionne. Dominici a constaté dans un cas que « les éléments du tissu myéloïde forment de vastes placards par infiltration du tissu conjonctif des espaces-portes considérablement élargis ».

Le foie du sujet que nous étudions est en de nombreux territoires dissocié par le tissu myélomateux qui disloque les trabécules hépatiques ; en d'autres points les cellules hépatiques restent normales. De plus, il présente ceci de particulier que des cellules géantes se trouvent dans beaucoup de capillaires. J'en ai parlé dans un chapitre précédent.

Aspect macroscopique. — Aspect normal, mais de coloration un peu pâle. Poids 1.675 grammes.

Examen microscopique. — Sur certaines coupes, tangentes à la capsule de Glisson, il existe de larges placards clairs où les trabécules ont disparu ou sont écartés et très amincis

sous forme de traînées de pseudo-canalicules biliaires courts, anguleux. Les placards clairs sont remarquables par leur pauvreté relative en éléments nucléaires et par la ténuité des filaments connectifs qui constituent leur charpente. Il en résulte des mailles très lâches parcourues par un réseau de fibrilles conjonctives d'une finesse extrême, rappelant tout à fait les fibrilles du tissu réticulé. Dans ces mailles flottent espacés des éléments nucléés de différentes espèces ; myélocytes éosinophiles, neutrophiles, quelques basophiles, quelques polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes, et un certain nombre de cellules géantes à noyau bourgeonnant très vivement coloré ; en somme, tous les caractères du myélome sous-séreux précédemment décrit dans l'intestin grêle.

Les capillaires et les veinules sont très ectasiés ; à l'intérieur de ces vaisseaux on trouve tous les éléments précités et un certain nombre de polynucléaires.

Au milieu de ces îlots myélomateux les trabécules hépatiques flottent sous forme de tronçons dissociés ; le plus grand nombre des cellules hépatiques sont amincies, tassées avec des noyaux volumineux (Letulle).

Poumons.

Les poumons, qui dans un cas de Dominici présentaient dans l'un d'eux un myélome circonscrit, offrent ici à constater surtout la présence de cellules géantes dans les vaisseaux.

Examen microscopique. — En certains points existent des placards de sclérose pulmonaire au niveau desquels l'anثرا-

cose a produit ses désordres habituels et s'entoure comme à l'ordinaire de zones d'emphysème pulmonaire. Tandis que dans les alvéoles normaux il est habituel de voir des capillaires distendus par leur réplétion de nombreux leucocytes et myélocytes, les cloisonnements emphysémateux voisins de la sclérose, remarquables par leur minceur et leur vascularisation amoindrie, ne contiennent qu'un très petit nombre de capillaires très amincis, et dans lesquels les myélocytes semblent avoir grand'peine à passer. Dans quelques vaisseaux interlobulaires ou périacineux, on trouve parfois d'énormes cellules à noyaux rameux bourgeonnants, allongées dans le vaisseau. Ces cellules géantes distendent à l'extrême la paroi vasculaire et, lorsqu'elles sont logées dans une cloison alvéolaire, bombent fortement dans les cavités alvéolaires mitoyennes. Aucune thrombose n'existe même à ce niveau. Ces cellules géantes n'existent pas dans les cloisons atrophiées par l'emphysème (Letulle).

Amygdales.

Nous avons noté déjà l'état normal des plaques de Peyer et des follicules clos de l'intestin. L'état des amygdales, autres organes lymphoïdes, est identique.

Aspect macroscopique. — Plutôt atrophiés.

Examen microscopique. — Les follicules lymphatiques sont normaux. Les vaisseaux intra-folliculaires sont distendus et remplis de nombreux éléments, myélocytes et surtout polynucléaires (Letulle).

Les glandes surrénales présentent des lésions particulières dont on ne voit pas bien le lien avec la leucémie (un grand nombre de cellules pigmentées ont leur noyau en caryolyse). Remarquons que dans ces glandes les capillaires ne sont pas distendus et remplis d'éléments sanguins comme nous l'avons vu dans presque tous les organes examinés, mais la plupart des capillaires intertubulaires de la couche corticale sont à peu près vides d'éléments leucocytaires.

Les autres organes qui ont été examinés (*langue, larynx, trachée, aorte, pancréas, reins, cœur, encéphale*) sont normaux.

Vaisseaux sanguins. — L'examen des coupes a montré que dans tous les organes examinés, sauf dans les glandes surrénales, les capillaires et les veinules étaient distendus par des éléments sanguins d'une façon extraordinaire. Cet aspect a souvent frappé les observateurs. Lancereaux (1) a vu un cas où les veines de la pie-mère étaient tellement bourrées de leucocytes qu'on apercevait à la surface du cerveau comme une admirable injection mercurielle. Dans le même cas les veines des membres étaient obstruées par des caillots durs et volumineux.

Les thromboses sont fréquentes dans la leucémie. Citons le cas décrit par Kahn où un thrombus blanc occupait toute la veine splénique et la gastro-épiploïque ; la veine splénique atteignait le volume du petit doigt.

1. *Traité d'anat. path.*, 2^e vol. 1881, p. 656.

2. *Soc. anat.*, 8 mars 1895.

On a constaté aussi souvent des épanchements séreux, des œdèmes, de l'anasarque, et enfin des hémorragies se produisant en des endroits très divers (tube digestif, appareil respiratoire, génital, urinaire, cerveau, rétine, labyrinthe, tissu cellulaire, musculaire, épanchements hémorragiques dans les séreuses). On a cherché à expliquer la cause des hémorragies par une altération sanguine due à l'affection de la rate (Virchow) ou du foie. On a admis aussi qu'elles étaient dues à un phénomène mécanique (Magnus Huss) consécutif à l'oblitération vasculaire par les leucocytes.

Certains détails que j'ai pu constater sur les coupes semblent montrer combien paraît légitime le rôle qu'on attribue aussi à l'altération des parois vasculaires.

Sur les coupes de rein en particulier, outre la tuméfaction et la desquamation des cellules endothéliales qu'on voit en beaucoup d'endroits, j'ai pu voir que les fibres musculaires de la paroi de plusieurs vaisseaux étaient dissociées et mêlées souvent aux globules sanguins dans l'intérieur du vaisseau, et ceci sans altération visible des globules (fixation : liqueur de Bouin, sublimé dans alcool au tiers). Il s'agit là certainement d'un phénomène cadavérique. Mais ce phénomène est ici incomparablement plus prononcé que ce qu'on constate d'ordinaire dans les vaisseaux du rein dans les mêmes conditions de délai *post mortem* et de température ambiante. J'ai comparé avec un grand nombre de reins recueillis aux

autopsies. On sait qu'il n'est pas toujours facile d'obtenir de bonnes dissociations de fibres musculaires lisses par les procédés communément employés (macération dans alcool au tiers; dans liqueur de Müller, etc.). Les dissociations sur les coupes de ce rein leucémique sont tellement parfaites dans certains vaisseaux qu'on est porté à croire que l'altération cadavérique a agi sur un tissu qui, de par son état pathologique, avait acquis une certaine prédisposition à subir la dissociation.

RÉSUMÉ

I. — Tous les éléments anormaux du sang que l'on trouve dans la leucémie myélogène se retrouvent aussi dans d'autres états pathologiques (sauf les mégacaryocytes). Ce n'est donc pas la variété des leucocytes qui caractérise le sang myélo-leucémique, mais la quantité exagérée de certaines variétés.

Les mégacaryocytes dans le sang n'ont été observés que dans des cas très rares de leucémie myélogène ; ils peuvent se trouver assez nombreux dans des capillaires du foie et du poumon ; plus rares dans le sang de gros vaisseaux, ils peuvent y être dans la proportion de 0,00023 pour 100 leucocytes.

II. — Les néoplasmes de la leucémie myélogène (myélomes) peuvent se développer dans un grand nombre d'organes (intestin, rate, foie, trompe utérine, épiploon, ganglions lymphatiques, etc.). La généralisation myélomateuse peut se faire, comme celle des tumeurs cancéreuses, par voie circulatoire. Les ganglions lymphatiques qui reçoivent les vaisseaux lymphatiques provenant de l'organe atteint par le myélome peuvent être envahis par les cellules myélomateuses et les arrêter en partie, tandis que

les ganglions voisins situés un peu en aval du cours de la lymphe rester relativement indemnes.

III. — La leucémie myélogène peut n'être pas compliquée de leucémie lymphogène, et alors il n'y a aucune hypertrophie ni hétérotopie de tissu lymphoïde. Le développement de nombreux myélomes dans l'intestin laisse les plaques de Peyer et les follicules clos normaux. Les follicules des amygdales restent normaux ; de même les ganglions lymphatiques quand les cellules myélomateuses ne les ont pas envahis, et n'ont pas atrophié leur tissu lymphoïde.

Dans la rate se développe du tissu myéloïde et scléreux, et les follicules lymphatiques y sont atrophiés.

Vu : Le Président de la Thèse,

HUTINEL

Vu : le Doyen,

DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

LIARD

TABLE

AVANT-PROPOS.....	5
HISTORIQUE.....	8
OBSERVATION.....	12
SANG.....	14
<i>Hématies anucléées et nucléées.....</i>	17
<i>Leucocytes. Nombre. Rapports numériques....</i>	21
<i>Variétés des leucocytes.....</i>	23
<i>Mégacaryocytes.....</i>	24
<i>Pourcentage des leucocytes.....</i>	26
Sérosités.....	33
Néoplasmes de la leucémie myélogène.....	36
Intestin dans la leucémie myélogène.....	39
Myélomes de l'intestin grêle.....	41
Gros intestin. Trompe utérine.....	48
Envahissement des ganglions lymphatiques.....	51
Rate.....	56
Moelle osseuse.....	64
Foie.....	65
Poumons.....	67
Amygdales. Glandes surrénales. Autres organes.....	68
Vaisseaux sanguins.....	69
Résumé.....	73

